

# DE3936328

**Patent number:** DE3936328  
**Publication date:** 1991-05-02  
**Inventor:** ROESSLING GEORG DR (DE); SACHSE ANDREAS (DE); RIEDL JUTTA DR (DE)  
**Applicant:** SCHERING AG (DE)  
**Classification:**  
- **international:** A61K8/14; A61K8/63; A61K9/127; A61K31/57; A61Q7/00; A61Q19/00; A61K8/14; A61K8/30; A61K9/127; A61K31/57; A61Q7/00; A61Q19/00; (IPC1-7): A61K9/10; A61K31/565  
- **european:** A61K8/14; A61K8/63; A61K9/127; A61K31/57; A61Q7/00; A61Q19/00  
**Application number:** DE19893936328 19891027  
**Priority number(s):** DE19893936328 19891027

## Also published as:

-  WO9106284 (A1)
-  EP0451237 (A1)
-  IE903859 (A1)
-  GR90100772 (A)
-  EP0451237 (B1)
-  PT95697 (B)
-  HU215127 (B)
-  CA2028629 (C)

less <<

[Report a data error here](#)

## Abstract of DE3936328

Described are pharmaceutical preparations characterized in that they contain substances, encapsulated in liposomes, with an anti-androgenic action. These preparations are intended for use preferably in the topical treatment of androgen-related ailments.

---

Data supplied from the [esp@cenet](mailto:esp@cenet) database - Worldwide

⑯ BUNDESREPUBLIK

DEUTSCHLAND



DEUTSCHES

PATENTAMT

# ⑯ Offenlegungsschrift

⑯ DE 39 36 328 A 1

⑯ Aktenzeichen: P 39 36 328.7  
⑯ Anmeldetag: 27. 10. 89  
⑯ Offenlegungstag: 2. 5. 91

⑯ Int. Cl. 4:

**A 61 K 31/565**

A 61 K 9/10

// (A61K 31/565,  
31:57,31:575)

DE 39 36 328 A 1

⑯ Anmelder:

Schering AG, 1000 Berlin und 4709 Bergkamen, DE

⑯ Erfinder:

Rößling, Georg, Dr.; Sachse, Andreas; Riedl, Jutta,  
Dr., 1000 Berlin, DE

⑯ Pharmazeutische Präparate

Es werden pharmazeutische Präparate beschrieben, die durch einen Gehalt an in Liposomen verkapselten antiandrogen wirksamen Substanzen gekennzeichnet sind. Diese Präparate dienen vorzugsweise zur topischen Behandlung androgenabhängiger Erkrankungen.

DE 39 36 328 A 1

## Beschreibung

Die Erfindung betrifft pharmazeutische Präparate, welche durch einen Gehalt an in Liposomen verkapselften antiandrogenen wirksamen Substanzen gekennzeichnet sind. Diese Präparate sind vorzugsweise in Form einer Lotion, eines Gels oder einer Salbe zubereitet und dienen insbesondere zur topischen Behandlung androgenabhängiger Erkrankungen.

Als Wirkstoffe können die erfindungsgemäßen Präparate sowohl antiandrogenen wirksame Steroide als auch Nichtsteroide mit antiandrogenen Wirksamkeit enthalten. Geeignete Nichtsteroide sind beispielsweise das Cimetidin oder das Ketoconazol. Geeignete Steroide sind unter anderem das Spironolacton, das Chlormadinonacetat oder 5a-Reduktasehemmer, wie das 1-Diethyl-4-methyl-3-oxo-4-aza-5a-androstan-17D-carboxamid, das (5a,20R)-4-Diaza-21-hydroxy-20-methylpregnan-3-on oder das (4R)-5,10-seco-19-Norpregna-4,5-dien-3,10,20-trion. Besonders geeignete antiandrogenen wirksame Steroide sind solche, die in den US-Patentschriften 32 34 093, 43 44 941, 44 56 620, 45 58 041, 45 65 600 und 46 73 673 beschrieben sind. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung wurden bislang solche pharmazeutischen Präparate hergestellt und untersucht, die als Wirkstoff Cyproteronacetat (=21-Acetoxy-6-chlor-1,2a-methylen-4,6-pregnadien-3,20-dion) oder 17a-Propylmesterolon (=17D-Hydroxy-1a-methyl-17a-n-propyl-5a-androstan-3-on) enthalten.

Es ist bekannt, daß man pharmazeutische Präparate, die antiandrogenen wirksame Substanzen enthalten, zur Behandlung androgenabhängiger Erkrankungen der Frau, wie zum Beispiel der Akne, der Seborrhoe, der androgenabhängigen Alopecie und des Hirsutismus verwendet. Die in der Bundesrepublik Deutschland zu diesem Zweck verwendeten handelsüblichen Präparate enthalten als antiandrogenen Wirkstoff Cyproteronacetat oder Chlormadinonacetat und werden oral appliziert. Wegen ihrer antiandrogenen Wirksamkeit dürfen derartige Präparate nicht zur Behandlung während der Schwangerschaft oder zur Behandlung von Nannern, die an androgenabhängigen Erkrankungen, wie der Seborrhoe oder androgenabhängigen Alopecie leiden, verwendet werden. In Hinblick auf diese Beschränkung der Anwendbarkeit und die Nebenwirkungen der oral applizierten Präparate besteht ein Bedarf antiandrogenen Wirkstoffe enthaltende Präparate bereitzustellen, die bei topischer Applikation eine gute Wirksamkeit entfalten.

Es wurde nun gefunden, daß man überraschenderweise eine therapeutisch ausreichende und gleichmäßige Penetrationsgeschwindigkeit der antiandrogenen Wirkstoffe durch die Haut erzielt, wenn man dieselben in Liposomen verkapstelt. So ist es möglich topisch applizierbare Präparate bereitzustellen, die ihre Wirkung im wesentlichen an den peripheren Androgenrezeptoren im Applikationsbereich entfalten. Systemische Nebenwirkungen werden hierdurch vermieden oder minimiert. Dadurch daß der Wirkstoff in den Liposomen konzentriert ist, ist es möglich, geringe Mengen an Wirkstoff zu verwenden und trotzdem eine hohe Wirkstoffkonzentration am Wirkort zu erzielen. Erwähnenswert ist auch, daß die liposomal verkapselften antiandrogenen Wirkstoffe über einen längeren Zeitraum abgegeben werden (substained release).

Zur Verkapselung der Wirkstoffe in Liposomen können Verfahren verwendet werden, die dem Fachmann an sich wohl bekannt sind. So kann man beispielsweise

die antiandrogenen Wirkstoffe und Liposomen bildende Substanzen in einem organischen Lösungsmittel lösen, die Lösung in eine wäßrige Phase eintragen und gegebenenfalls nach Homogenisierung das Lösungsmittel 5 destillativ entfernen. Üblicherweise werden die 5- bis 100fache Gewichtsmenge Liposomen bildende Substanz pro g Wirkstoff verwendet.

Geeignete Liposomen bildende Substanzen sind insbesondere Phospholipide, wie die Sphingomyeline, die 10 Plasmalogene, die Phosphatidylcholine, die Phosphatidylethanolamine, die Phosphatidylserine, die Phosphatidylinosite und die Cardiolipine oder auch Gemische dieser Lipide (Dr. Otto-Albert Neumüller: Römpps Chemie-Lexikon; Francksche Verlagshandlung, Stuttgart (DE) 2665, 3159, 3920 und 4045) und Gemische dieser 15 Phospholipide mit Cholesterin und/oder Ladungsträgern wie zum Beispiel Stearylamin, Stearinäure oder Dicetylphosphat. Hierbei werden vorzugsweise 0,1 bis 40 Gewichtsprozent und insbesondere 1 bis 20 Gewichtsprozent Phospholipid oder Gemisch bezogen auf die die wäßrige Phase verwendet. Geeignete Gemische enthalten etwa bis zu 60 Gewichtsprozent Cholesterin und bis zu 15 Gewichtsprozent Ladungsträger. Als Lösungsmittel für die Phospholipide oder Gemische und 20 Wirkstoffe verwendet man vorzugsweise Methanol, Ethanol, Isopropanol, Diethylether, Aceton, Chloroform und Gemische dieser Lösungsmittel.

Da die Lipide oxidationsempfindlich sind, wird das Verfahren zweckmäßigerweise unter einer Inertgasatmosphäre, wie Stickstoff oder Argon durchgeführt und die erhaltenen wäßrigen Liposomenlösung durch Zugabe von Antioxidantien, wie Natriumascorbat, Tocopherol oder Natriumhydrogencarbonat stabilisiert.

Ferner können die wäßrigen Liposomenlösungen 35 noch zusätzliche Hilfsstoffe wie Bactericide, Konservierungsmittel, Puffersubstanzen oder auch Wirkstoffe enthalten, um Kombinationspräparate herzustellen. Derartige Kombinationspräparate sind beispielsweise solche, die zusätzlich noch Kortikoide (wie zum Beispiel Hydrocortison, Fluocortolon, Diflucortolon, Hethylprednisolon und deren Ester wie das Methylprednisolonecaponat) enthalten.

Die Verkapselung der antiandrogenen Wirkstoffe in 45 Liposomen kann unter den gleichen Bedingungen durchgeführt werden, wie die vorbekannten Verfahren dieser Art (Pharmazie in unserer Zeit 11, 1982, 97 – 108, Pure Appl. Chem., 53, 1981, 2241 – 2254). Das Verfahren zur Verkapselung der antiandrogenen Wirkstoffe eignet sich sowohl zur Herstellung multilamellarer Liposomen als auch zur Herstellung unilamellarer Liposomen.

Bei dem erfindungsgemäßen Verfahren ist es aber andererseits auch möglich, das Lösungsmittel nicht durch Destillation, sondern mittels der bekannten Verfahren der transmembranen Destillation (Chem. Ing. Techn. 56, 1984, 514 – 521; J. of Membrane Sci., 39, 1988, 25 – 42; DE-A 33 12 359) und Pervaporation (Swiss Chem. 10, 1988, 45 – 51; ACS Symposium 281, 1985, 467 – 478; Chem. Ing. Tech. 60, 1988, 590 – 603) zu entfernen.

Die so dargestellten wirkstoffhaltigen Liposomensuspensionen können bei Bedarf mittels Wasser verdünnt und/oder mit Verdickungsmitteln, wie Hydroxyethylzulose, Methylzellulose, Aerosil® (Hersteller Degussa AG, DE-6000 Frankfurt) Carbopol® (B.F. Goodrich Chem., USA 44131 Cleveland/Ohio) etc. versetzt werden, um so streichfähige Gele herzustellen.

Andererseits ist es aber auch beispielsweise möglich, die Suspensionen mittels Gefriertrocknung zur Trockne

einzuengen und den erhaltenen Rückstand in eine Salbengrundlage oder eine Creme einzuarbeiten.

Die optimale Wirkstoffkonzentration in den fertigen pharmazeutischen Präparaten ist von der Art des Wirkstoffes und der galenischen Zubereitung abhängig und muß im Einzelfalle mittels der üblichen Vorversuche ermittelt werden. In der Regel wird es ausreichend sein, wenn man pharmazeutische Präparate anwendet, die 0,001 bis 1 mg und vorzugsweise 0,01 bis 0,5 mg antiandrogenen Wirkstoff pro Gramm des Präparats verwendet.

Die nachfolgenden Ausführungsbeispiele dienen zur näheren Erläuterung der Erfindung.

#### Beispiel 1

15

(Filmmethode mit anschließender Hochdruck-Homogenisation.)

2,0 g PC S 100 (Hersteller Lipoid KG, DE-Ludwigshafen), 0,2 g Cholesterin und 50 mg 17 $\alpha$ -Propylmesterolon werden in 100 ml 95%igem Ethanol gelöst. Dann wird die Lösung in einem 500 ml Rundkolben am Rotationsverdampfer zur Trockne eingeengt, wobei sich ein Lipidfilm an der Glaswand ausbildet. Dieser Lipidfilm wird mit 100 ml bidestilliertem Wasser abgelöst. Anschließend wird die erhaltene Liposomensuspension mit einem Hochdruckhomogenisator (Microfluidizer $\circledR$  der Firma Microfluid, Corp., USA) bei 400 MPa und 25°C homogenisiert und durch ein Filter von 0,2  $\mu$ m filtriert.

Die erhaltene Liposomensuspension enthält Liposomen mit einer mittleren Größe von 93 nm. Der Gehalt an Phosphatidylcholin liegt bei 19,2 mg/ml, der Gehalt an verkapselftem Wirkstoff beträgt 0,46 mg/ml.

#### Beispiel 2

35

(Eine modifizierte reversed-phase-evaporation Methode.)

2,5 g PC E 100 (Hersteller Lipoid KG, DE-Ludwigshafen) und 0,2 g Cyproteronacetat werden in 100 ml Dietylether gelöst. Dazu gibt man 50 ml 0,015 M wäßrigen Tris-HCl Puffer (pH 7,4) und homogenisiert das Zweiphasengemisch im Hochdruckhomogenisator (Microfluidizer $\circledR$ , der Firma Mikrofluid Corp., USA) bei 20 MPa und 25°C. Die entstandene Emulsion wird am Rotationsverdampfer bei 4000 Pa und 23°C vom Dietylether befreit und durch ein Filter von 0,45  $\mu$ m filtriert.

Die erhaltene Liposomensuspension enthält Liposomen mit einer mittleren Größe von 250 nm. Der Gehalt an Phosphatidylcholin liegt bei 48 mg/ml, der Gehalt an verkapselftem Wirkstoff beträgt 1,1 mg/ml.

#### Beispiel 3 und 4

55

(Herstellung eines liposomalen Hydrogels)

Die gemäß Beispiel 1 und 2 hergestellten Liposomensuspensionen werden mit 0,18% p Hydroxybenzylmethylester und 0,02 p Hydroxybenzylpropylester und 2% Hydroxyethylzellulose versetzt und 5 Minuten mit 600 Umdrehungen pro Minute und dann kurzfristig mit 3000 Umdrehungen pro Minute gerührt. Dann läßt man die Mischungen 24 Stunden ruhen.

Die Zubereitungen haben eine mittelweiche Konsistenz, der Viskositätswert liegt bei etwa 30000 m Pa s. In der Zubereitung sind die Liposomen weiterhin in der wäßrigen Phase suspendiert. Sie sind intakt, durch das bikohärente System aber mechanisch immobilisiert und somit vorteilhaft voneinander getrennt.

#### Beispiel 5 und 6

(Herstellung eines liposomalen Lipogels)

Die gemäß Beispiel 1 und 2 hergestellten Liposomensuspensionen werden gefriergetrocknet. Der getrocknete Liposomenkuchen wird mit einer Schlagzeugmühle zerkleinert und das entstandene Pulver portionsweise mit soviel einer Salbengrundlage verrieben, die aus Vaseline besteht, welche 0,02% 2,6-Di-tert.-butyl-4-methylphenol (=BHT) als Antioxidans enthält, daß die Wirkstoffkonzentration in der fertigen Salbe bei 0,5 mg/g liegt.

#### Beispiel 7

(Herstellung eines Kombinationspräparates)

2,0 g PC S 100 (Hersteller Lipoid KG, DE-Ludwigshafen), 0,2 g Cholesterin und 50 mg 17 $\alpha$ -Propylmesterolon und 25 mg Methylprednisolonaceponat werden in 100 ml 95%igem Ethanol gelöst. Dann wird die Lösung in einem 500 ml Rundkolben am Rotationsverdampfer zur Trockne eingeengt, wobei sich ein Lipidfilm an der Glaswand ausbildet. Dieser Lipidfilm wird mit 100 ml bidestilliertem Wasser abgelöst. Anschließend wird die erhaltene Liposomensuspension mit einem Hochdruckhomogenisator (Microfluidizer $\circledR$ , der Firma Microfluid, Corp., USA) bei 400 MPa und 25°C homogenisiert und durch ein Filter von 0,2  $\mu$ m filtriert.

Die erhaltene Liposomensuspension enthält Liposomen mit einer mittleren Größe von 93 nm. Der Gehalt an Phosphatidylcholin liegt bei 19,2 mg/ml, der Gehalt an verkapselftem Wirkstoff beträgt 0,46 mg/ml.

#### Patentansprüche

1. Pharmazeutische Präparate gekennzeichnet durch einen Gehalt an in Liposomen verkapselften antiandrogen wirksamen Substanzen.
2. Pharmazeutische Präparate gemäß Patentanspruch 1 in Form einer Lotion, eines Gels oder einer Salbe.
3. Pharmazeutische Präparate gemäß Patentanspruch 1 und 2 zur topischen Behandlung androgenabhängiger Erkrankungen.
4. Pharmazeutische Präparate gemäß Patentanspruch 1 bis 3 gekennzeichnet durch einen Gehalt an in Liposomen verkapselftem Cyproteronacetat, Chlormadinonacetat oder 17 $\alpha$ -Propylmesterolon.
5. Pharmazeutische Präparate gemäß Patentanspruch 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Wirkstoffe zusätzlich noch in Liposomen verkapfelte Kortikoide enthalten.

— Leerseite —